

THESIS

MUNICH

1967

EXTRAPYRAMIDALE STÖRUNGEN NACH STUMMER
ENCEPHALITIS, DIE FÄLSCHLICHERWEISE ALS FOLGEN
EINER FLUORVERGIFTUNG AUFGEFASST WERDEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

BADIEH ZALEMI

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Komm. Direktor: Professor Dr. M. KAESS

EXTRAPYRAMIDALE STÖRUNGEN NACH STUMMER ENCEPHALITIS, DIE
FÄLSCHLICHERWEISE ALS FOLGEN EINER FLUORVERGIFTUNG AUFGEFASST
WERDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

BADIEH A L E M I

aus Babol

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. M. KAESS
Dekan: Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 1967

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Kurzgefaßte Darstellung des zur Diskussion
stehenden Krankheitsfalles

ZUR TOXIKOLOGIE DES FLUORS - ein Literaturüberblick

Allgemeines über das Element Fluor und seine
chemischen Verbindungen

Pathologisch-anatomische Befunde bei Fluor-
vergiftungen

Pharmakologie und Toxikologie des Fluors

a) Pharmakologie

b) Toxikologie

Störungen des extrapyramidalen Systems

ERGEBNIS

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Im Jahre 1964 wurde in der Nervenklinik der Universität München ein 51jähriger Mann mit extrapyramidalen Störungen zur Begutachtung vorgestellt. Nach eingehender Untersuchung des Patienten faßten die Gutachter diese Krankheitszeichen als Folgeerscheinungen einer stumm verlaufenen Encephalitis auf.

Da der Untersuchte vor wenigen Jahren, kurz vor dem erstmaligen Auftreten der extrapyramidalen Störungen, angeblich an einer Fluorose gelitten hatte, stellte sich jetzt die Frage nach einem eventuellen ätiologischen Zusammenhang zwischen der Fluorvergiftung und den zu begutachtenden Symptomen:

Können extrapyramidale Störungen als Spätfolge einer Fluorose aufgefaßt werden ?

Zweck dieser Arbeit soll es sein, an Hand einer vergleichenden Darstellung von einschlägigen medizinisch-fachlichen Veröffentlichungen über Fluorvergiftungen zu diskutieren, ob im Rahmen solcher Vergiftungen Störungen im Bereich des Zentralnervensystems, insbesondere des extrapyramidalmotorischen Systems vorkommen können.

Kurzgefaßte Darstellung des zur Diskussion stehenden Krankheitsfalles

Es handelt sich bei dem an extrapyramidalen Störungen leidenden Patienten um einen 51jährigen Mann, der im Jahre 1964 in der Universitäts-Nervenklinik zu München untersucht wurde.

Die folgenden Angaben zur Krankheitsvorgeschichte sind dem Krankenblatt der genannten Klinik entnommen worden.

F a m i l i e n a n a m n e s e:

Unauffällig, insbesondere sind keine Erkrankungen im Bereich des extrapyramidalen Systems bekannt.

E i g e n e A n a m n e s e:

Normale Geburt und frühkindliche Entwicklung. Über Kinderkrankheiten ist nichts bekannt.

1943: Lues-Infektion mit anschließender spezifischer Behandlung. Die seit dieser Zeit durchgeführten Kontrolluntersuchungen haben sowohl im Serum als auch im Liquor stets eine negative Wassermannsche Reaktion ergeben. Seit März 1955 arbeitete Herr L. als Kristallglasätzer mit Flußsäure.

Am 19. 10. 1959 wurde bei Herrn L. die Diagnose Fluorose gestellt. Es zeigten sich damals Symptome einer Fluorvergiftung (Knochenverdichtung und Knochenverdickung, Brechreiz, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, anfallsartiges Herzklopfen und anfallsartig auftretende Schwindelerscheinungen). Am 5. 2. 1960 traten neben Paraesthesien und Schwindelanfällen erstmalig auch Beschwerden von Seiten des extrapyramidalen Systems auf:

Tremor der rechten Hand und Unsicherheit beim Gehen.

Ungefähr ein Jahr später stellten sich dazu noch anfallsweise auftretende Blickkrämpfe ein.

Die letztgenannten Symptome waren nach Ansicht der Gutachter mit großer Wahrscheinlichkeit als Folgen einer unbemerkt abgelaufenen Encephalitis anzusehen.

Die ersten Krankheitszeichen von seiten des extrapyramidalen Systems wurden erst deutlich, nachdem der Kontakt mit dem toxischen fluorhaltigen Agens bereits 3 Monate lang unterbrochen war. Ein augenfälliger zeitlicher Zusammenhang zwischen der Fluorintoxikation und den genannten neurologischen

Symptomen schien daher nicht zu bestehen.

Die Annahme einer vorausgegangenen latent verlaufenen Encephalitis gibt einen starken Hinweis auf die Ätiologie der geschilderten extrapyramidalen Störungen. Dennoch liegt es im Sinne einer möglichst weitgehenden Klärung der Krankheitsursache, zu untersuchen, ob in der Literatur über das Auftreten von neurologischen Symptomen im Zusammenhang mit Fluorvergiftungen berichtet wurde.

ZUR TOXIKOLOGIE DES FLUORS - EIN LITERATURÜBERBLICK

Allgemeines über das Element Fluor und seine chemischen Verbindungen

Der Aufzählung und Besprechung der verschiedenen Möglichkeiten und Gesichtspunkte bei Fluorvergiftungen soll eine kurze Betrachtung über das chemische Element Fluor und seine Verbindungen, die Art des Vorkommens usw. vorangestellt werden.

Fluor ist ein in der leblosen wie in der lebenden Natur ziemlich weit verbreitetes Element. In der chemischen Zusammensetzung der Erdrinde steht es, nach der Berechnung von Washington, an 13. Stelle und weit an der Spitze toxischer Elemente wie Blei, Arsenik und Quecksilber. Phosphor z. B. nimmt mit 0,13 % den 10. Platz ein, Fluor ist mit 0,077 % beteiligt. Da das Fluor ein Bestandteil aller eruptiven Bergformationen ist, finden wir es durch deren Verwitterung überall im Erdboden, Meer- und Süßwasser. Aller Wahrscheinlichkeit nach finden sich in jedem organischen Gewebe Spuren von Fluor. Fluorverbindungen finden seit Jahren ausgedehnte Verwendung in Industrie und Technik. Ihre Eigenschaft als "Flux" zu dienen, d. h. das Schmelzen anderer Minerale zu beschleunigen, wird ausgenützt bei der Herstellung von Emaille, Glas und Aluminium sowie beim Reingewinn von Metallen. In der Technik benötigt man Fluorverbindungen zum Glasätzen, als Beiz- und Bleichmittel, zur Konservierung von Nahrungsmitteln, als Insekten-, Mäuse- und Rattenpulver usw. Was die Vergiftungsmöglichkeiten anbelangt, so lassen sich nach GLASEN in der Praxis die Fluorverbindungen in vier Gruppen einteilen:

1. Gasförmige Fluorverbindungen; teils die stark toxischen Fluorwasserstoff (HF) und Siliziumtetrafluorid (SiF_4), teils eine Reihe weniger toxischer organischer Verbindungen (CCl_2F_2 , $\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$ u. a.).
2. Lösungen von Flußsäure (HF) und Kieselflußsäure (H_2SiF_6), die äußerst toxisch wirken. Diese Gruppe umfaßt weiter saure Lösungen von Fluoriden und Silikofluoriden, sowie Bifluoride in Substanz.
3. Relativ leicht lösliche Fluoride und Silikofluoride, die einen bedeutenden Grad der Toxizität besitzen; NaF, KF, NH_4F u. a., Na_2SiF_6 , K_2SiF_6 , $(\text{HN}_4)_2\text{SiF}_6$ u. a.

4. Schwer lösliche Fluorverbindungen, deren Toxizität mäßig ist: Kryolith (Na_3AlF_6), Calciumfluorid oder Flußspat (CaF_2), Phosphorit und Apatit ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaF_2).

Pathologisch-anatomische Befunde bei Fluorvergiftungen

Nach SPIRA ist neben Schädigungen des Magen-Darmsystems, die im Tierversuch und in Fällen von akuter tödlicher Vergiftung am Menschen beobachtet wurden, die Niere das am häufigsten betroffene Organ. Bei experimentellen Vergiftungen (Versuche an Ratten) kommen gleichzeitig Schilddrüsenschädigungen vor.

Bei einer Reihe von tödlich verlaufener Fluorvergiftungen fand ROHOLM bei der Sektion Hyperämie in Kehlkopf, Trachea und größeren Bronchien. Mikroskopisch entdeckte er Desquamation des Epithels, Erweiterung der Gefäße und Degeneration der oberflächlichen Zellagen. In den Lungenalveolen fand man Rußpartikelchen, an einzelnen Stellen mäßiges Ödem, Hämorrhagien sowie Desquamation der Alveolarepithelien. Die Vergiftung beruht danach weniger auf lokaler Reizung als auf Allgemeineinwirkungen.

Bei toxikologischen in vivo Experimenten mit Fluor, die von DUYARDIN-REUMETZ und CHERY am Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt wurden, ergaben die Sektionsbefunde Herzdilatation und Myocardschädigung Hämorrhagie, Kongestion, Emphysem und Ödem der Lungen, Broncho-Pneumonien, Schädigung des Leberparenchyms, Stauung und Ödem der Milz und der Nieren.

Das Leichenpräparat eines Kryolith-Arbeiters (GUDJONSSON) zeigte besonders an der Wirbelsäule enorme Knochenwucherungen. Im Tierversuch wurde starke Verdickung und unregelmäßige Wucherung der Röhrenknochen gesehen.

Einen ähnlichen Obduktionsbefund fand ROHOLM. Bei 2 Sektionen fand man die Knochen schwer, weniger elastisch, mit periostalen Ablagerungen und Verengung des Markraums.

Pharmakologie und Toxikologie des Fluors

a) Pharmakologie

Das Element Fluor (GEBHARD) ist ein gelbliches Gas von außerordentlicher Reaktionsfähigkeit. Es sieht so aus, als ob dem Fluorion für den strukturellen Aufbau und die Beständigkeit des normalen Zahnes Bedeutung zukommt.

Gleichzeitig wird durch Fluoride die Funktion gewisser Fermente, die in der Mundhöhle auch den Abbau von Kohlehydraten durchführen, gehemmt.

SCHULZ zeigte bei Versuchen mit Natriumfluorid am isolierten Froschherzen und am isolierten Meerschweinchendarm, daß die Giftwirkung des Natriumfluorids ihre Erklärung in dem durch Fluor bewirkten Calciumentzug findet.

Ferner wurde regelmäßig beobachtet, daß kleine Dosen Fluor erregend oder leistungssteigernd, größere Dosen lähmend auf den Organismus wirken.

Nach GORLITZER setzt Fluorwasserstoffsäure den Stoffwechsel stark herab, und zwar durch direkte Wirkung des Elementes Fluor. Oxalsäure hat die gleiche chemische Bindungskraft wie Fluorwasserstoffsäure, wirkt aber 20 mal geringer stoffwechselhemmend.

Resorption:

Die Resorption geht (GLASEN) wahrscheinlich hauptsächlich im Magen vor sich. In der Lunge findet zwar eine enorme Speicherung von Fluor statt, doch dürfte die Resorption wegen der Schwerlöslichkeit des Kryoliths nicht nennenswert sein.

Speicherung:

Nach der Resorption findet eine Speicherung des Fluors vor allem im Knochen- und Zahngewebe statt. In den anderen Organen fand man rund 0,5 - 1,8 mg Fluor je 100 g Trockensubstanz. Der Fluorgehalt der Nieren war verdoppelt. In der Lunge zeigten sich Werte bis zu 79,2 mg (GLASEN).

Ausscheidung:

GADASKINA fand, daß die Ausscheidung des Fluors durch Urin, Stuhl vermehrt ist. Neun Zehntel des Fluors werden zunächst im Körper zurück-

gehalten; nach 2 bis 8 Stunden wird der Höhepunkt der Ausscheidung erreicht. Nach 48 Stunden ist die Ausscheidung wieder normal. Bei chronischer Darreichung per os (15 monatig) ist die Ausscheidung in den ersten 3 Monaten nicht erklärt, dann steigt sie bis zum Ende der Applikationsdauer, also 12 Monate lang an. Dann, nach Abbruch des Versuches sinkt die Fluor-ausscheidung auf das normale Maß ab (3 Wochen). Alle Organe, besonders das Rachensystem, zeigen einen erhöhten Fluorgehalt.

b) Toxikologie

ROHOLM wertete das Krankengut einer Massenintoxikation mit mehreren 1000 Erkrankungen und 60 Todesfällen aus. Die Krankheitssymptome bestanden hauptsächlich aus Atembeschwerden in Form von Asthma oder anhaltender Polypnoe, dazu Husten mit anfangs schaumigem, dann zähem und schleimigem Auswurf. Bei tödlicher Erkrankung setzte akute Kreislaufinsuffizienz ein mit schnellem kleinen Puls und blassem Gesicht, seltener auch Cyanose und Herzschwäche, Veränderung der Stimme bis zur Heiserkeit, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen und Tränenfluß. Hauptsächlich erkrankten ältere Leute, Lungen- und Herzranke, aber auch junge, vorher ganz gesunde Leute.

ROHOLM

Fluor gehört zu den calciumfällenden Stoffen, und die akute Vergiftung zeigt große Ähnlichkeit mit der Oxalsäurevergiftung, wahrscheinlich spielt auch eine spezifische toxische Protoplasmawirkung eine Rolle. In großen Dosen verursacht Fluor eine negative Calciumbilanz. Die Symptome der experimentellen chronischen Fluorvergiftung sind abhängig von der Dosis, der Dauer der Dosis, dem Alter des Individuums und anderen, zum Teil unbekannten Verhältnissen. Außer einer Beeinflussung des Allgemeinzustandes treten degenerative Zahnveränderungen, diffuse Osteomalacie und diffuse Osteosklerose auf.

POPOFF

Die Wirkung des Fluors auf niedere Organismen ist gering. Bei höheren Tieren kommt es zu oberflächlichen Verätzungen der Schleimhäute, Erbrechen, Durchfall, Schwäche, unstillbaren Durst, Salivation. Die Herztauglichkeit ist erst verstärkt, später herabgesetzt. Weiterhin werden beobachtet: benommenheit, Atmung, Erregung, Muskelzuckungen, Krämpfe, Verschlucken, Erbrechen, Fäulnisgerüche und schließlich Tod. Eine Dosis von 1-110 g NaF führt zu Magen-schmerzen, 2-2 g NaF zu Salivation, bei 1-116 g NaSiF_6 zu Unruhe, Erbrechen. Die Dosis letalis liegt bei Tieren bei 0,01-0,02 g pro kg

Körpergewicht (intravenös) bzw. bei 0,1 - 0,5 g pro kg (subcutan). Pathologisch-anatomisch besteht ein ähnliches Bild wie bei Arsen- oder Bariumvergiftungen. Bei gasförmiger Aufnahme erfolgt eine Ausscheidung des Giftes in den Magen. Der Tod soll durch toxische Wirkung des Fluors auf das Zentralnervensystem herbeigeführt werden. Der Ca-Gehalt des Blutes sinkt um 15 - 20 %.

CASO

Caso gibt eine knappe Zusammenfassung der wesentlichen Symptome einer Fluor- bzw. Selenvergiftung. Namentlich die gewerbemedizinisch bekannten Zahn- und Knochenbefunde nach Einatmung von Fluordämpfen bzw. auch Kryolithstaub werden besonders eingehend beschrieben. Bei durch industrielle Arbeiten hervorgerufenen chronischen und akuten Vergiftungen standen Anämien und gastrointestinale Störungen im Vordergrund.

DUYARDIN-BEAUMETZ und CHERY

Umfangreiche Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen ließen bei Konzentration von 0,05 mg/l und weniger nur geringe Reizerscheinungen feststellen, während höhere Konzentration zum Schließen der Augen, zu starker Tränen- und Nasensekretion, zu Niesen und Husten führten. Häufig traten Hornhautätzungen auf. Konzentrationen über 2 mg/l führten zu schwerer Schädigung der Conjunctiva und Nasenschleimhaut, zu Hämorrhagien der Lunge und zu Bronchopneumonie. Die höchste von zwei Menschen länger als eine Minute ertragene Konzentration lag bei 0,1 mg/l. Hierbei traten schon starke Reizung der Augen und der Atemwege sowie erhebliches Hautbrennen auf. Bei 0,05 mg/l fehlte das Brennen der Haut, dagegen zeigten sich starke Reizerscheinungen an den Schleimhäuten.

SEDLMEYER, J.

Ein 35jähriger Mann erkrankte fast unmittelbar nach Genuß eines Kuchens an Übelkeit, Erbrechen, hohem Fieber, heftigen Krämpfen der Arm-, Bein-, Bauchmuskulatur und des Zwerchfells. Bald darauf folgten eine schwere akute Nierenentzündung mit zeitweiliger Anurie sowie Krämpfe der Kiefermuskulatur. Nach zwei Tagen begannen die Symptome abzuklingen, doch bestanden noch nach 12 Wochen Magenschmerzen. Im Kuchen war Fluor nachweisbar, das bezügliche Mehl enthielt 1,1 % Natriumsilikofluorid.

A. HELD und E. GRASSET

In Anbetracht der weit verbreiteten Kariesprophylaxe durch Fluor ist es notwendig, durch exakte Versuchsbedingungen seine Ausscheidung und Wirkung auf die speziellen Gewebe festzustellen. Zu diesem Zwecke wurden Versuchstiere mit 10 - 15 mal stärkeren Dosen als sie für die Kariesprophylaxe vorgesehen sind, behandelt. Trotzdem wurden keine toxischen Schäden der parenchymatösen Organe nachgewiesen. Lediglich im Knochengewebe, vorwiegend des Unterkiefers und bei wachsenden Zähnen wurden gewisse Veränderungen gefunden. Um Schädigungen der parenchymatösen Organe zu erzeugen, müssen Dosen verwendet werden, die noch 50 - 100 mal höher sind als die hier verwendeten.

E. ROST

Die eigenartige Wirkungsweise der Fluoride auf den Organismus ist durch Fütterungsversuche an Hunden näher erforscht worden. Am Knochensystem zeigten sich unter der chronischen Einwirkung von Fluoriden osteoplastische, osteoporotische und osteoklastische Veränderungen. Die Zähne wiesen zementartige Auflagerungen auf und wurden cariös.

WILLAND und F. MACHLE

Die ersten Vergiftungszeichen manifestieren sich an den Knochen der Wirbelsäule und des Beckens in Form von einer Vermehrung der Dichtigkeit gegenüber Röntgenstrahleindurchlässigkeit und Ausbildung von Osteophyten. Die übrigen Krankheitserscheinungen sind Appetitlosigkeit, Erbrechen, Anaemie mit Eosinophilie. Das Fluor wird hauptsächlich durch die Harnwege ausgeschieden.

ROHOLM

Eine klinisch-röntgenologische Untersuchung erfaßte 109 Arbeiter einer Kryolith-verarbeitenden Fabrik. Akute Krankheitserscheinungen waren Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen. Die chronischen Störungen waren Dyspnoe, pneumatische Schmerzen, Steifigkeitsgefühl im Körper, Verstopfung. Die meisten Arbeiter zeigten eine Knochensklerose, die sämtliche Skelettknochen angreift, besonders Wirbelsäule, Becken, Rippen, beginnend frühestens etwa nach 2,4 Arbeitsjahren und schwerer Bänderverkalkungen frühestens nach 11,2 Arbeitsjahren. Dadurch kommt es zu Einschränkungen der Beweglichkeit der Wirbelsäule und des Brustkorbes. Das Fluor ruft also eine Störung des Mineralstoffwechsels mit übermäßiger Mineralsalzablagerung in Knochen hervor.

CHRISTIANI, H.

Tiere, die mit Fluor verunreinigtes Wasser oder Futter erhalten, magern ab, bekommen Steifheit der hinteren Extremitäten und der Wirbelsäule, gelegentlich auch Spontanfrakturen und gehen an allgemeiner Kachexie und unter Zeichen bulbärer Störungen der Atmung und des Blutkreislaufs zugrunde. Dabei finden sich schwere Veränderungen im Knochenmark mit Atrophie, Fettschwund und starker Gefäßinjektion. Der Knochen selbst wird porös und brüchig, manchmal deformiert und weist einen höheren Fluorgehalt auf. Es handelt sich nicht um Osteomalacie, sondern um eine spezifische als Fluorose zu bezeichnende Erkrankung.

W. MACHLE and E. E. EVANS

Die Verfasser haben Arbeiter einer Flußsäurefabrik untersucht, die durch Fluorwasserstoff und in geringem Ausmaße durch Calciumfluoridstaub gefährdet waren. Durchgeführt wurden klinische Untersuchungen, Blutuntersuchungen und bei einer Gruppe von 10 besonders gefährdeten Personen auch Röntgenuntersuchungen der Brust, des Beckens und später auch der Wirbelsäule. Abgesehen von Verätzungen der Haut wurden klinisch und röntgenologisch feststellbare Zeichen einer Fluorschädigung nicht gefunden.

GUDJONSSON fand bei mit dem Mahlen von Kryolit beschäftigten Arbeitern eine eigenartige Haltungsanomalie des Rückens, unbeholfenen Gang, Gliederschmerz, Appetitstörungen, Mattigkeit. Röntgenologisch fanden sich schwere Knochenveränderungen, außerdem Staublungenbildung. Gewisse dyspeptische Beschwerden sind wohl als direkte Einwirkung von Fluor oder Fluor-Wasserstoff auf die Magenschleimhaut anzusprechen.

Nach MOESCHLIN beruht die Vergiftung durch Fluorsäure im wesentlichen darauf, daß Fluor-Ionen Kalzium an sich reißen und so eine rasch zunehmende Hypokalziämie, eventuell mit Tetaniesymptomen, verursachen. MOESCHLIN weist daraufhin, daß sich bei der akuten Vergiftung Leibschmerzen, Erbrechen und Durchfälle als Folge der Fluorvergiftung einstellen.

Im Jahre 1957 beschrieb WALDBOTT einen Fall, bei dem es zu tetanieformen Ausfällen bzw. Anfällen bei einem 12jährigen Knaben, der fluorhaltiges Trinkwasser genossen hatte, gekommen war.

SCHLICK hat experimentell nachgewiesen, daß die Giftwirkung des NaF durch gleichzeitige Eingabe von Calciumfluorid aufgehoben wird. Ein Vergleich der akuten Fluorvergiftung mit der akuten Oxalsäurevergiftung ergibt weitgehende Übereinstimmung mit verschiedenen Abweichungen. Beide Vergiftungen sind durch lokale und resorptive Symptome gekennzeichnet. Die Ätzeffekte

im Magen bei Fluorvergiftung beruhen auf keiner gewöhnlichen Säurewirkung. HF, die durch die Magensalzsäure frei gemacht wird, ist eine schwache Säure, deren Dissoziationsgrad weit unter demjenigen des Chlorwasserstoffes (HCl) bei der gleichen Konzentration liegt. Hingegen ist es wahrscheinlich, daß das nicht dissoziierte HF-Molekül die Schleimhaut durchdringen und im Gewebe eine schädliche Wirkung auslösen kann, deren Natur nicht näher bekannt ist.

Störungen des extrapyramidalen Systems

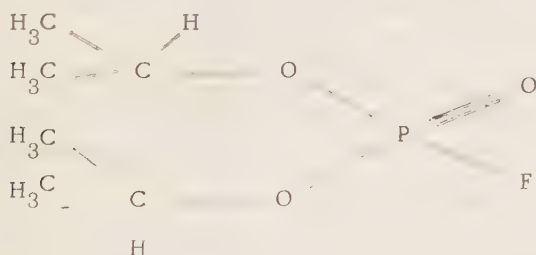
Im Handbuch der Inneren Medizin von Hassler werden extrapyramidale Störungen bei Vergiftung mit Mangan, Quecksilber, Kohlenmonoxyd, Schwefelkohlenwasserstoff und Barbituraten, nicht aber bei Intoxikationen mit fluorhaltigen Substanzen beschrieben.

BUMKE und FÖRSTER halten Fluorvergiftungen in neurologischer Hinsicht für wenig interessant. Die bei Einwirkung von Fluorwasserstoff auf den Organismus zu beobachtenden tetaniformen Erscheinungen, Muskelzuckungen und Krämpfe sowie Bewußteinstörungen werden auch hier allein als Folge einer Calciumfällung durch Fluoride angesehen.

In England beschäftigte sich die Öffentlichkeit vor einigen Jahren mit sogenannten "Nervengasen", Phosphor- und Fluorverbindungen, die in kleinen Dosen schwere Schädigungen des Zentralnervensystems hervorrufen. Es soll sich dabei um im 2. Weltkrieg entwickelte und anscheinend noch geheimehaltene chemische Kampfstoffe handeln, gegen die bisher kein Antidot entwickelt werden konnte. Hinweise auf Wirkungsmechanismus und Angriffspunkte dieser toxischen Substanzen im Zentralnervensystem sind in der Notiz nicht enthalten (siehe: KLEINE MITTEILUNGEN).

Einen Anhaltspunkt über das Wesen solcher Wirkstoffe bieten vielleicht Ausführungen von KÖNIGK über eine Reihe organischer Fluorverbindungen und deren biochemische Wirkungen im lebenden Organismus.

Ein wichtiger Vertreter dieser Verbindungsgruppe ist der Di-isopropyl-monofluorphosphorsäureester (DFP).



Das Ersetzen des freien Hydroxyl der Phosphorsäure durch ein Fluoratom ist nicht für die biologische Wirkung entscheidend, denn dieses ist auch durch ein anderes halogenes oder die Cyamidgruppe ersetzbar. Entscheidend ist die lockere

P-F-Bindung, die leicht durch Enzyme hydrolytisch gespalten wird. Das freie Hydroxyl der Phosphorsäure kann sich mit dem Hydroxyl des Serins im "aktiven Zentrum" der Azetylcholinesterase verbinden und bewirkt so eine Hemmung des Enzyms.

Wie bekannt, setzt an den Endplatten bzw. Synapsen ein durch den Nerv geleiteter Impuls eine kleine Menge Azetylcholin frei, das die Antwort auf diesen Impuls auslöst: die Kontraktion des Muskels, die Sekretion einer Drüse, die Übertragung des Impulses und eine andere Nervenfasern. Solange Azetylcholin am Ort seiner biologischen Wirkung unverändert bleibt, wird die Kontraktion des Muskels, die Sekretion und der Übertragungsprozeß auf einen anderen Nerven auch bestehen bleiben. Es muß daher einen Mechanismus geben, der den gesetzten Reiz zum Erlöschen bringt, damit in schneller Folge auf neue Reize die Antworten schlagartig wieder erfolgen können. Diese Aufgabe erfüllt ein Enzym, die Azetylcholinesterase, die Azetylcholin hydrolytisch spaltet. Eine organische Fluorphosphatverbindung, die das Enzym inaktiviert, führt so zu einer Anzammlung von Azetylcholin und zu dem Zustand einer lebensbedrohenden Vergiftung. Damit ist auch die Verwendung dieser Verbindungen als Schädlingsbekämpfungsmittel und ihre Gefahr als potentielle Kampfstoffe (Nervenkampfstoffe) erklärt.

PETERS gelang es, den Einbau von Fluoracetat anstatt Azetats in die Zitronensäure nachzuweisen. Die so im Titratzyklus gebildete Fluorzitronensäure hemmt kompetitiv die Aconitase, während die nachgeschaltete Isocitronensäuredehydrogenase unbeeinflusst bleibt. Bei den toxikologischen Experimenten starben die Versuchstiere unter tetanischen Krämpfen. Als Deutung für dieses toxikologische Phänomen liegt (nach PETERS) die Drosselung der Energiezufuhr nahe, wenn die Pyruvatoxydation auf der Stufe der Zitronensäure blockiert wird. Diese Drosselung reicht aus, um bestimmte Gehirngebiete zu schädigen und tetanische Krampfanfälle auszulösen.

Nach KÖNIGK dürfte jedoch solche in verschiedenen Tierexperimenten beobachtete sogenannte Gehirnschädigung mit darauffolgenden tetanischen Krampfanfällen sich auf den seit langem bekannten Calciumentzug durch Fluor beziehen.

Die vorstehenden Ausführungen weisen also lediglich auf die Möglichkeit einer diffusen zentralnervösen Schädigung durch bestimmte organische Fluorverbindungen hin. Hinweise auf spezielle toxische Schädigung des extrapyramidalen Systems beim Menschen durch Fluorose sind darin nicht enthalten.

ERGEBNIS

Bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen wurden, soweit bekannt, keine Veränderungen im Zentralnervensystem nach Fluorvergiftungen gefunden.

Die bei Fluorintoxikationen häufig beschriebenen tetaniformen Krampfanfälle werden allgemein als Folge der calciumfällenden Eigenschaft des Fluoridons aufgefaßt.

Neuere biochemische Untersuchungen lenkten die Aufmerksamkeit auf einige organische Fluorverbindungen, nach deren Applikation im Tierversuch diffuse toxische Schädigungen des Zentralnervensystems teils beobachtet teils vermutet werden. So wirkt Di-isopropyl-mono-fluorphosphorsäure nachweislich als Cholinesterasehemmer. Fluoracetat drosselt durch kompetitive Hemmung des Enzyms Aconitase den Citratzyklus, wodurch möglicherweise eine Stoffwechselstörung im Gehirn auftreten könnte. Ein Hinweis auf die Möglichkeit der Bildung solcher organischer Fluorverbindungen in vivo bei Intoxikationen mit anorganisch gebundenem Fluor wurde nicht gefunden. Auch darf die bisher nur in Einzelfällen im Tierexperiment erfaßte zentralnervöse Schädigung vorläufig noch nicht zu der Annahme verleiten, daß bei der menschlichen Fluorvergiftung eine gleichartige Schädigung hervorgerufen wird.

Es wird weiter intensiver wissenschaftlicher Arbeit bedürfen, um zu einer sicheren Beurteilung der neuerdings postulierten zentralnervösen Auswirkungen einer Fluorvergiftung beim Menschen zu gelangen. Bis dahin jedenfalls kann die Frage nach einer speziellen toxischen Schädigung des extrapyramidalen Systems im Rahmen einer Fluorose verneint werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Anlässlich eines Krankheitsfalles von Fluorose, bei dem wenige Monate nach Beendigung des Kontaktès mit dem schädigenden Agens neurologische Störungen im extrapyramidalen Bereich (Tremor, unsicherer Gang, Blickkrämpfe) aufgetreten waren, sollte geklärt werden, ob in der Literatur Schädigungen des Zentralnervensystems, speziell des extrapyramidalen Bereichs, im Zusammenhang mit Fluorvergiftungen beschrieben worden sind.

Nach Durchsicht der gesamten, dem Autor zugänglichen einschlägigen Literatur ergab sich folgendes Bild:

Bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen wurden keine krankhaften Veränderungen im Zentralnervensystem gefunden.

Die bei Fluorintoxikationen häufig beschriebenen tetaniformen Krampfanfälle werden allgemein als Folge der Calcium fällenden Eigenschaft des Fluoridions aufgefaßt.

Einige organische Verbindungen (Fluorverbindungen) bewirken im Tierexperiment Enzymhemmungen, beispielsweise Cholinesterasehemmung durch Di-isopropyl-monofluorphosphorsäure. Über das Verhältnis dieser Befunde zu den Symptomen der Fluorvergiftung beim Menschen wurde bisher nichts bekannt.

Eine isolierte Schädigung des extrapyramidalen Systems oder Symptome, die auf eine solche hindeuten könnten, sind bisher im Zusammenhang mit Fluorintoxikationen nicht beschrieben worden.

Herrn Professor Dr. M. KAESS danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas.

LITERATURVERZEICHNIS

- BUMKE, O.,
FÖRSTER, O. Handbuch der Neurologie und Psychiatrie (1929).
- CASO, G. Fluorosi e Selenosi (über Fluor- und Selenvergiftung).
Clin. d. Mallat. Lavoro, Napoli Rinasce. med.
18, 609 (1941).
- CHRISTIANI, H. Die Fluorose oder die Fluorkachexie, eine neue
Krankheit
Presse med. 34, Nr. 30 (1926)
- GADASKINA, J. D. und
STESSEL, T. A. Resorption, Verteilung und Ausscheidung des
Fluors bei dem Laboratoriumstier
Fiziol. Z. (1925)
- GEBHARD, H. Grundriß der Pharmakologie und Toxikologie
Müller und Steinecke, München (1964)
- GLASEN, F. W. Fluorose. Unveröffentlichte Dissertation,
München (1948)
- GERLITZER, V. Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch
Halogenwasserstoffsäuren im Tierexperiment; mit
besonderer Berücksichtigung der Fluorwasser-
stoffsäure
Arch. f. experiment. Pathologie 165, 516 (1932)
- GUDJONSSON, S. v. Kryolitherkrankungen
Ärztl. Sachverst. Ztg. Nr. 12 (1935)
- HASSLER, H. Extrapyramidal-motorische Syndrome und
Erkrankungen.
Handbuch d. inn. Med. 5. Bd., III. Teil
S. 676 - 904 (1953)
- HELD, H. und GRASSET, E. Fluorvergiftung bei Meerschweinchen und
Kaninchen (Intoxication par fluor chez la cobaye
et le lapin).
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 10, 260
(1954)

- KÖNIGK, E. Organische Fluorverbindungen der Biochemie,
Med. Welt (I) 56, (II) 110, 1965.
- MACHLE, WILLARD, THOMANN, E.
- KILZMILLER, K. and CHOLAK, J.
Die Wirkung der Einatmung von Fluorwasserstoff:
Verhalten nach Einwirkung höherer Konzentra-
tionen.
Ref. a. d. Zentralbl. f. d. Ges. Hyg. Nr. 7,
423 (1934)
J. ind. Hyg. 16, 129-145 (1934)
- MOESCHLIN, S. Klinik und Therapie der Vergiftung , 1964
- PETERS, R. A. zitiert nach KOENIGK (s. o.)
- POPOFF, N. Toxikologie des Fluors,
Sonderdruck aus Wiss. Mitt. d. Staatsun. ,
Smolensk, Bd. 4 , 58 S. 1927
- ROHOLM, K. Toxikologie des Fluors.
J. industr. Hyg. und Toxicol. 19, 126 (1937)
- ROHOLM, K. Fluorvergiftung eine "neue Krankheit"
Nor. med. Tidsskr. 1710, 1936
- ROHOLM, K. Fluorvergiftung bei Kryolith-Arbeitern.
Arch. Gewerbepath. 7, 255 (1936)
- ROST E. Zur Toxikologie der Fluoride.
Arch. Gewerbepath. 8, 236 (1937)
- SCHULZ, E. Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie
med. Diss. Hamburg (1937)
- SEDLMEYER, J. Beitrag zur Kenntnis der Fluorvergiftung.
Z. Gerichtl. med. 17, 228 - 233 (1931)
- SPIRA, L. Pathologische Befunde bei Fluorvergiftung.
New York. Exper. Med. 10, 54 (1954)
- WILLAND, F. MACHLE Fluorose.
Rasegna die Medicina Industriale,
Seite 600, 1939



LEBENS LAUF

Ich wurde am 8. 3. 1940 als Tochter des Dr. jur. Schams Alemi und seiner Ehefrau Mehrangies, geborene Tabari in Babol/Persien geboren. Hier und später in Teheran besuchte ich sechs Jahre lang die Masiar-Volksschule (1947 - 1953) und anschließend das Partow-Realgymnasium in Teheran, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium, das ich im Sommersemester 1959 begann, absolvierte ich an der Universität München. Im April 1961 bestand ich das Vorphysikum, im April 1963 die ärztliche Vorprüfung und im August 1966 die ärztliche Prüfung.

Vom Oktober 1966 bis zum Mai 1967 hatte ich eine Medizinalassistentenstelle im neurologischen Krankenhaus Kaufbeuren inne. Seit Juni 1967 bin ich als Medizinalassistentin im Kreis-krankenhaus Waal, Kreis Kaufbeuren, tätig.

